

**Zur Frage der Strahlenempfindlichkeit
böartiger Tumoren bei Einwirkung des
Nebennierenrinden-Hypophysen-Systems**

JOCHEN SCHWALBE

1965

Aus der Universitätsklinik
für Strahlentherapie und Nuklearmedizin

Frankfurt am Main

Direktor: Prof. Dr. med. Werner Lorenz

**Zur Frage der Strahlenempfindlichkeit
böartiger Tumoren bei Einwirkung des
Nebennierenrinden-Hypophysen-Systems**

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin
der hohen medizinischen Fakultät
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
zu Frankfurt am Main

vorgelegt von

Jochen Schwalbe
aus Leipzig

Frankfurt am Main

1 9 6 5

Dekan : Professor Dr. H. Frick

Referent : Professor Dr. H. Trübstein

Korreferent : Professor Dr. F. Strnad

Tag der mündlichen Prüfung : 12. Oktober 1965



Von zwei Ausgangspunkten nähert sich das Interesse der medizinischen Welt dem Problem des Strahlenschutzes. Die erschütternden Erfahrungen, die anlässlich des Abwurfs der ersten Atombomben über Hiroshima und Nagasaki gemacht wurden, stellen die eine Ausgangssituation dar. Sie wird in ihren Bemühungen durch das Wissen gestärkt, daß es heute eine Vielzahl von Mächten gibt, die über dieselben, ja noch vernichtendere Waffen verfügt, die jederzeit eingesetzt werden könnten. In erster Linie ist dabei die Frage der Überwindung der Strahlenschäden bei den Menschen zu lösen, die nicht innerhalb weniger Stunden oder Tage getötet werden, wohl aber eine Ganzkörperbestrahlung von etwa 200 R - 500 R erhalten.

Der andere Ausgangsort der Erforschung von Strahlenschutzsubstanzen stellt das Auftreten eines "Strahlenkaters" bei therapeutischer Anwendung strahlender Energie im Rahmen der Bekämpfung bösartiger Tumoren dar. Durch Schutz des Gesamtorganismus, der sich aber möglichst nicht auch auf den Tumor erstrecken sollte, wird versucht, die Elektivität der Bestrahlungswirkung auf den Tumor zu erhöhen. Durch Schutz des Gesamtorganismus ließen sich größere therapeutische Dosen verabreichen; muß doch oft genug die Bestrahlung vorzeitig abgebrochen werden, ohne die wünschenswerte Menge eingestrahlt zu haben, da der durch das Krankheitsgeschehen ohnehin geschwächte Organismus die Strahlenbelastung nicht zusätzlich zu tragen vermag.

Auf Grund guter klinischer Ergebnisse haben die Nebennierenrindenhormone, besonders die Glucocorticoide, und das adrenocorticotrophe Hormon (ACTH) einen festen Platz unter den Strahlenschutzsubstanzen gefunden. Die Strahlenwirkung ist innerhalb gewisser Grenzen des "indirekten Treffers", das heißt in dem Bereich, in dem Spaltprodukte des Wassers auftreten und die Zelle schädigen, steuerbar (41, 50, 51). Im Rahmen dieser Vorstellung wurden zunächst empirisch ganz verschiedene Stoffe, wie Fremdeiweiß, Sulfhydrylgruppen tragende Körper wie Cystin (30, 31) und verschiedene Hormone geprüft, ob sie die bei der Bestrahlung störend auftretenden Erscheinungen, wie Appetitmangel, Müdigkeit, Brechreiz

und Erbrechen, Durchfälle etc. unterdrücken könnten, die man unter dem Sammelwort "Strahlenkater" oder "Strahlenkrankheit" zusammenfaßt.

Das gesamte Syndrom des "Strahlenkaters" wurde zuerst von Hirsch (40) beschrieben und auf das Versagen der Nebennieren zurückgeführt. Durch die Gabe eines NN-Rindenextraktes konnte er oft in Verbindung mit dem Hydrolysat des bestrahlten Organs diese Allgemeinerscheinungen unterdrücken. 1944 reproduzierte Weichert (87) diesen Erfolg an Patientinnen, die wegen gynäkologischer Carcinome bestrahlt wurden. -

Von diesen klinischen Erfahrungen aus startete Ellinger (20) Untersuchungen an Mäusen. Er konnte sich auf Beobachtungen von Heineke (38) beziehen, der 1903 die Auswirkungen einer Bestrahlung mit Letaldosen beschrieb und den Tod der Tiere nicht auf die durch Dermatitis radiologica bewirkte Bakteriämie zurückführte. Er beschrieb schon damals sehr deutlich die Zeichen der Nebennierenrindeninsuffizienz dieser Mäuse, führte den Tod jedoch auf das Versagen des hämatopoetischen Systems zurück. Kienböck (47) bestätigte kurz darauf die Beobachtung.

Insgesamt gesehen, muß man jedoch festhalten, daß all diese Versuche und therapeutischen Maßnahmen vor Ende des 2. Weltkrieges Einzelleistungen blieben, denen auch die wissenschaftliche Begründung durch Tierversuche fehlten.

1947 begann Ellinger (20) einen standardisierten Nebennierenrindenextrakt Mäusen zu geben, die mit einer LD 50 (12) 500 R Ganzkörper bestrahlt wurden. Seine Beobachtungen wurden in der Folge Ausgangspunkt einer Fülle von Forschungsarbeiten mit zum Teil sehr differierenden Ergebnissen. Ellinger sah bei seinen Versuchen eine L e b e n s v e r l ä n g e r u n g der mit Nebennierenrindenextrakt behandelten Tiere, die parallel ging der Verringerung der beobachteten Leberverfettung. Er glaubte, dieser Extrakt habe einen Histamineffekt in der Leber unterdrückt. Dies sei ursächlich zur Überwindung des Strahlenschadens. In dieser Annahme konnten ihm andere Forscher nicht folgen.

Die unter im wesentlichen gleichen Bedingungen anschließend durchgeführten Untersuchungen von Straube, Patt, Tyree und Smith (83), von Graham, Graham, Graffeo (30, 31) von Mirand, Reinhard, Goltz (65) und von Wentworth und Billows (88) bestätigten nur teilweise die Ellinger'schen Ergebnisse. So beobachteten Straube und Mitarbeiter (83) einen geringen Schutz in der mittleren Überlebenszeit, während die Gesamtüberlebenszeit nicht verlängert wurde.

Graham, Graham, Graffeo (30, 31) sahen bei Gabe des Nebennierenextraktes tagelang vor der Bestrahlung eine Schutzwirkung, während die Darreichung nach der Radiatio wirkungslos war, wenn er nicht gar die Strahlenwirkung steigerte. Die Wirkung des Nebennierenrindenextraktes erschien nicht spezifisch, denn Fremdeiweiß (Pferdeserum), Stilboestrol und andere Substanzen hatten den gleichen Effekt. Auf Grund des von ihnen ausgearbeiteten "Farnkrauttestes" (32) erschien es ihnen sogar stets die normale Reaktion zu sein, daß die gleichzeitige Gabe von in diesem Falle Desoxycorticosteron und Bestrahlung die "mortality-figurs" auslöste, was sie als Zeichen des Versagens in der Überwindung des Strahlenschadens ansehen. Bemerkenswerterweise war jedoch die Zahl der überlebenden Tiere mit "mortality-figurs" nach Bestrahlung u n d Desoxycorticosteron signifikant erhöht gegenüber den überlebenden mit Todesfiguren o h n e Desoxycorticosteron (s. auch unten).

Mirand, Reinhard und Goltz (65) sahen in ihren Versuchen wiederum eine starke Schutzwirkung des inzwischen verwandten Cortisons, während Wentworth und Billows (88) eine Verstärkung der Strahlenwirkung unter Cortison oder ACTH-Gaben sahen.

Smith, Smith und Thompson (81) sahen in ihrer kleinen Versuchsreihe bei Ganzkörperbestrahlung von Mäusen keinen Einfluß von Cortison oder ACTH auf die Überlebenszeit. Auch waren die Veränderungen im Blutbild und im Gewicht gleich denen der Kontrollen. Cortison und ACTH wurden teilweise vor, teilweise nach der Bestrahlung gegeben.

Auf Grund dieser widersprechenden Aussagen unternahmen Langendorff, Koch, Sauer (52, 53, 54) ihre Versuche an einer großen Zahl Inzuchtmäuse gleichen Geschlechts und Gewichts. Sie verwendeten eine öl- und eine wasserlösliche Form des Desoxycorticosterons. Ihre Ergebnisse warfen ein Licht auf manche bis dahin bestehenden Unklarheiten.

1. Die Strahlensensibilität ist bei den verschiedenen Geschlechtern unterschiedlich.
2. Die Dosis der Nebennierenrindenwirkstoffe bestimmt ihre unterschiedliche Wirkung,

bis 0,5 mg. ihres Desoxycorticosterons pro Tier pro Tag sahen sie eine - in großer Zahl statistisch signifikante - Schutzwirkung, die sich auch in einer Verlängerung der mittleren Überlebenszeit ausdrückt. Gaben sie aber 2,0 mg. ihres Präparates den Mäusen, so sahen sie eine "Sensibilisierung" der Tiere gegenüber dem Strahleninsult, so daß jetzt die Überlebenszeit deutlich absank. Bei den anderen großen Versuchsreihen anderer Forscher scheint sich dasselbe herauszustellen. Ellinger (20, 21, 22) gab Mäusen verschiedenen Geschlechts zwischen 0,25 und 1,0 mg. pro Tag und erzielte damit ebenso wie Mirand, Reinhard und Goltz (65), die 1,0 mg. an verschiedengeschlechtliche Tiere gaben, eine Schutzwirkung.

Straube, Patt, Tyree und Smith (83), die ebenfalls 0,5 mg. den Tieren verabreichten, beobachteten einen geringen Schutz in der mittleren Überlebenszeit. Graham, Graham, Graffeo (30, 31), die wiederum mit Tieren verschiedenen Geschlechts arbeiteten, sahen je nach Applikationszeitpunkt teilweise Sensibilisierung, teilweise Schutzwirkung bei den angegebenen Dosierungen. Nur Smith, Smith und Thompson (81) sahen bei der Gabe von 0,6 mg. an 29 männlichen Mäusen keinen Schutz.

Die Schwierigkeit der Vergleichsmöglichkeiten liegt auf der Hand. Teilweise handelt es sich um verschiedengeschlechtliche Tiere, teilweise um gleichgeschlechtliche, teilweise wurden

Inzuchtstämme verwendet, teilweise waren die Tiere unterschiedlicher Herkunft. Die Haltung der Tiere und der Zeitraum, in dem die verschieden hohen Röntgendosen eingestrahlt wurden, ist ebenfalls verschieden. Auch die verwendeten Nebennierenrindenwirkstoffe dürften, da sie teilweise Extrakte darstellen, in ihrer Wirksamkeit nicht immer völlig vergleichbar sein.

Dennoch zeigen diese Ergebnisse, wenn man einmal von Smith, Smith, Thompson (81) absieht, folgendes deutlich: Zwischen 0,25 mg. und 1,0 mg. Nebennierenrindenwirkstoff liegt die optimale Menge für einen beträchtlichen Strahlenschutz von Mäusen bei Ganzkörperbestrahlung mit einer LD 50.

3. Der entscheidende Punkt ist der Zeitpunkt der Applikation des Präparates. Vor der Bestrahlung gegeben, bewirkt es einen deutlichen Strahlenschutz. Nach der Bestrahlung gegeben, ist die Wirksamkeit umstritten.

Wir möchten annehmen, daß in diesen Punkten der Schlüssel der verschiedenen Ergebnisse der aufgeführten Arbeit liegt. Zudem wird bei einer solch diffizilen Untersuchung, die am Rand der physiologischen Anpassungsmöglichkeit verläuft, die Aussagekraft stark beeinflußt durch die Anzahl der Tiere ebenso wie durch die Art und Reinheit des Extraktes und durch die verschiedene Haltung der Tiere. Diese drei Faktoren aber differieren naturgemäß.

Das zweite Untersuchungstier war die Ratte.

Hier sind die Ergebnisse recht widersprüchlich, hat doch die Ratte nahezu kein Cortison in ihrem Nebennierenrindenhaushalt (37), sondern fast ausschließlich Cortisol. Fachini und Valdonio (25) sahen unter der Ganzkörperbestrahlung eine Lebensverlängerung von der Gabe eines Nebennierenrindengesamtexttraktes, ein Ergebnis, das von Wiskemann (89) bei Gabe von ACTH und Cortison nicht bestätigt werden konnte. Auch Kedrova und Krekhova (46) und Propp (75) sahen keinen lebensverlängernden Effekt durch die Gabe von ACTH und, bzw. oder Cortison. Vielleicht sollte man hier auch an eine Species-spezifische Strahlensensibilität in dem Sinne denken, daß

die Ratte gegenüber dem täglichen Stress bestens mit der sofort wirkenden Form der Glucocorticosteroide Cortisol ausgerüstet nicht fähig ist, die protrahiert verlaufende Schädigung der Zellen durch Strahlen auf indirektem Wege durch Bereitstellung des wohl spezifischer wirkenden Cortisons auszugleichen.

Eine Schutzwirkung des Cortisons und des ACTH's im Sinne eines lebensverlängernden Effekts bei Ganzkörperbestrahlung von Meerschweinchen sahen Agati, Cavellot, Cirillo (1). Die Schutzwirkung trat nicht auf bei Gabe nach Bestrahlungsbeginn, sondern nur bei vorheriger Anwendung.

Bei kritischer Auswertung all dieser Arbeiten, die auf dem von Ellinger letztlich angegebenen Bestrahlungs- und Behandlungsmodus nämlich: Ganzkörperbestrahlung mit einer LD 50 und gleichzeitige Gabe von Nebennierenrindenextrakt, ACTH oder Nebennierenrindenhormonen beruhen, kann man die grundlegenden Ergebnisse von Rajewsky und Mitarbeitern (76) nicht auslassen.

Seit den 30er Jahren wird im Max-Planck-Institut zu Frankfurt am Main die Strahlenwirkung bei Ganzkörperbestrahlung von Mäusen, Ratten und Meerschweinchen geprüft. Dabei ergab sich in dem Bereich von 1200 R bis 15000 R eine Dosis unabhängige Überlebensdauer der Tiere von 3,5 Tagen. Auch Kienböck (47) hatte ja schon auf eine Überlebensdauer von 3-5 Tagen hingewiesen.

Die übrigen Dosisbereiche unter 1200 R und über 15000 R sollen hier nicht berücksichtigt werden. Die Konstanz und Reproduzierbarkeit dieses Effektes war bei den Warmblütlern überraschend gut.

Deshalb versuchten Rajewsky und Mitarbeiter zunächst die hier zugrunde liegenden physiologischen Vorgänge zu erforschen. So wurden zunächst nur bestimmte Körpergebiete und Organe bestrahlt. Dabei zeigte sich, daß die Bestrahlung allein des Kopfes eine Überlebenszeit von 7 Tagen ergibt, während die Rumpfbestrahlung die Überlebenszeit von 3,5 Tagen bewirkt. Wahrscheinlich laufen die zu einem 7-Tage-Tod führenden Vorgänge nach Ganzkörperbestrahlung ebenfalls ab, sie kommen jedoch nicht mehr zur Auswirkung.

Die vermutete Ursache dieses 3,5-Tage-Effektes, die Bakteriämie, konnte durch gleichzeitige Gabe von Antibioticis ausgeschlossen werden. Da dieser Effekt jedoch nach Rumpfbestrahlung auftritt, lag es nahe, daran zu denken, daß hier die Ursache dieses Phänomens liegen müsse. So wurden nun Versuche unternommen, nur Teilgebiete des Rumpfes zu bestrahlen. Hier zeigte sich, daß die Bestrahlung eines nur 5 mm breiten Rumpfgebietes der Maus, in dem die Niere, Nebennieren und die Milz liegen, diesen 3,5-Tage-Effekt auslöst. Bestrahlung anderer Rumpfgebiete setzte die Überlebenszeit zwar auch herab, nie aber im gleichen Maße. Die Prüfung der Funktion der in diesem Körperbereich liegenden Organe durch teilweise operative Entfernung ergab, daß die Funktion der Nebennierenrinde entscheidend ist. Durch die Gabe von Cortison an adrenaletomierte Tiere nämlich ließ sich der 3,5-Tage-Effekt wiederum reproduzieren. Auch Edelmann und Katsh (19), die Ratten nach 3-5 Tagen nach der Bestrahlung adrenaletomierten, stellten die Notwendigkeit der Funktion der Nebennieren in den ersten Tagen nach dem Strahleninsult heraus. Je kleiner der Abstand zwischen Bestrahlung und Adrenaletomie war, desto kürzer war die Überlebenszeit der Tiere. Wurden die Tiere jedoch erst 5 Tage nach Bestrahlung adrenaletomiert, war die Überlebenszeit gleich der der nicht bestrahlten, sondern nur adrenaletomierten Ratten.

Patt, Swift, Tyree und John (69) sahen bei ihren Versuchen, daß mit 600 R bis 900 R bestrahlte Ratten etwa am 4. Tag nach der Bestrahlung starben.

Sie stellten vor allem eine Gewichtszunahme der Nebenniere als progressiven Transformationsreiz fest. Auch sie schlossen daraufhin auf eine erhöhte Funktion der Nebenniere nach Bestrahlung. -

Damit dürften sich die Beobachtungen von Martin, Rogers und Fisher (61) an einzelnen Hunden nicht bestätigen, die nach einer Bestrahlung der Nebennierengegend selbst nach Entfernung einer Nebenniere keine Änderung weder im Verhalten der Hunde noch in mikroskopischen Präparaten der Nebenniere nach Sektio sahen.

Die von Rajewsky gezeigte Auslösung des 3,5-Tage-Effektes nach Bestrahlung eines nur 5 mm breiten Körperstreifens, in dem die

Nebennieren liegen, wird durch gegensätzliche Versuche zweier amerikanischer Forschungsgruppen (15, 17, 18) bestätigt. Der Schutz dieses Gebietes mit Bleischürzen gab den bestrahlten Tieren, Ratten, gegenüber den in diesem Gebiet ungeschützten Kontrollen eine deutlich verlängerte Überlebensdauer.

Wenn wir nun zurückkehren zur Betrachtung der Versuchsanordnung etwa von Ellinger, bei der das entscheidende Maß die Überlebensdauer ist, sollten wir aber bei diesen unterschiedlichen Ergebnissen neben den oben von Langendorff (52, 53, 54) angegebenen kritischen Einschränkungen der Vergleichsmöglichkeiten der verschiedenen Arbeiten auch daran denken, daß eine Ganzkörperbestrahlung auf ein gesundes Tier im Rahmen eines Stressses schon ohne Cortison oder Nebennierenrindenextrakt zu Anpassungsvorgängen führt, die mit der Angabe der mittleren Überlebensdauer nur begrenzt umschrieben werden können.

So sind Lokal- und Allgemeinreaktionen nicht einfach mit dem Tode des Tieres beendet; dieses Versagen der generellen Überwindung der Strahlendosis ist nur ein Gesichtspunkt; die Nebennierenrindentherapie und Bestrahlung aber umfassen ja auch Veränderungen, die nach Absetzen der Behandlung auftreten. Ebenso sind lokale Reaktionen in der Beurteilung der Wirksamkeit der Nebennierenrinde und ihrer Hormone von Bedeutung. In dieser Richtung sind nun eine große Reihe weiterer Versuche unternommen worden, die wir jetzt betrachten wollen.

Ein recht gutes Beobachtungsgebiet für das Zusammenwirken von Bestrahlung und Cortisongabe bietet die Haut. Mit verschiedenen Tierarten wurden hier also Versuche unternommen, die im Ergebnis zu einem Schutz der Haut gegenüber den Strahlen durch Cortison kommen. So sah Marshall (60) bei Körperhaut- und Schwanzhautbestrahlung einer großen Versuchsreihe die reine Epithelitis exsudativa und eventuelle Ulceration später und geringer bei Cortisonbehandlung auftreten. Das Cortison wurde parenteral gegeben. Obwohl Wiskemann (89) nach seinen Untersuchungen eine Verkürzung der Überlebensrate durch Bestrahlung

und Cortison beobachtete, zeigte sich doch bei prophylaktischer Gabe ein deutlicher Schutz in den lokalen Reaktionen. Dies zeigt wiederum deutlich die Schwierigkeit der allgemeingültigen Aussage auf Grund nur eines Kriteriums: Lokalwirkung oder Überlebenszeit. -

Überwältigend stark war die Schutzwirkung des Cortisons bei parenteraler Anwendung und Lokalbestrahlung mit 2 x 3000 R im 2-tägigen Abstand in den Versuchen von Houghton, Walter und Jones mit Meerschweinchen (42). Auch Lehmann, Thierée und Metzger (56) beobachteten in ihren Tierversuchen mit Kaninchen eine Abschwächung der Strahlenwirkung durch lokale Anwendung von Cortison. Föschl (73) dagegen glaubt zwar, die nach Bestrahlung auftretenden Allgemeinerscheinungen mit Cortison gut bremsen zu können, sah jedoch bei parenteraler und lokaler Anwendung keine Schutzwirkung, sondern eher eine Verschlimmerung der örtlichen Strahlenreaktion. Auch Macarini und Gondolfo (59) stellten bei Bestrahlung und lokaler Hydro-Cortisongabe in einer Versuchsreihe mit Meerschweinchen keine Schutzwirkung fest; sie erklären dies unter anderem damit, daß an lokalen Reaktionen entscheidend endogene Faktoren mitwirkten. Diese aber seien durch lokale Applikation nicht zu beeinflussen. -

Bruce und Barclay (7) untersuchten die Wirkung von Cortison auf die Bestrahlungsreaktion am Kaninchenohr. Bei Dosen zwischen 1000 R und 30000 R unterdrückte eine 2,5 %ige Cortisonsalbe die entzündlichen Veränderungen, solange sie gegeben wurde, Mellet, Walter und Houghton (63) sahen ebenfalls bei ihren Untersuchungen mit Meerschweinchen die Strahlenulcerationen später und makroskopisch geringer auftreten, obwohl sich im histologischen Bild an den Veränderungen selbst keine wesentlichen Unterschiede zeigten.

Daß die Bestrahlung der Lunge infolge der gleichzeitigen oder späteren Schäden in Form von Verflüssigungen oder Nekrosen, Atelektasen und Fibrosierungen problematisch ist, geht aus Tierversuchen von Brown (6), Berdjis (5) und Castagnoli und Gospodinoff (10) hervor. Während Brown (6) bei einigen seiner Versuchstiere das Auftreten von Atelektasen und Fibrosen infolge einer 90 Tage

langen Behandlung mit Cortison unterdrücken konnte, waren die akuten Strahlenveränderungen bei Meerschweinchen, die mit 1400 R - 3200 R in Dosen von 200 R/die und 12,5 mg Cortison von Castagnoli und Gospodinoff (10) behandelt wurden, intensiver und ausgedehnter als bei den entsprechenden Kontrollen. -

Auch Berdjis (5) gelang es in geringem Maße Fibrosen und Atelektosen zu unterdrücken, während er wiederum vermehrt Lungennekrosen und Verflüssigungen infolge arteriosklerotischer Gefäßschädigungen durch Cortisonbehandlung bei Bestrahlung sah. Er lehnt deshalb eine gleichzeitige Gabe von Cortison bei Lungenbestrahlung ab.

Dagegen sahen Ghislanzoni, Trasino, Erede (29) bei Bestrahlung von Lymphknoten unter Prednisolongabe bei Meerschweinchen eine deutliche Schutzwirkung. Bei histologischer Auswertung zeigten sich geringere Nekrobiosen und eine geringere Stimulierung des RES.

Die biochemischen Untersuchungen, die auf der Bestimmung der Serumtransaminasenwerte oder auf der Änderung der Serumwerte bei verschiedenen Tierarten beruhen, lassen eine deutliche Schutzwirkung der Nebennierenrinde bei Bestrahlung erkennen.

So stellten Parigi, Fantin, Vaccari, Menzin, Bergonzini (68) einen geringeren und späteren Anstieg der Serum-Glutaminsäure-Oxalessigsäure-Transaminase (SGOT) fest bei Bestrahlung und gleichzeitiger Gabe von Prednisolon. Dieser Effekt war besonders deutlich, wenn das Prednisolon vor der Bestrahlung gegeben wurde. -

Eine andere Untersuchung von Kohn (48, 49) wertet die Veränderungen der Serumanteile an Zucker, Phosphor, Chlor, Cholesterin und Gesamteiweiß. Die Veränderungen traten bei seinen Versuchstieren, ausgewachsenen Ratten, in bestimmter Reihenfolge auf und waren in ihrer Stärke von der Röntgendosis abhängig. DOCA und Nebennierengsamtextrakt unterdrückten die Veränderungen in den Chlor- und Cholesterinwerten, wenn sie vor der Bestrahlung gegeben wurden. Unter denselben Versuchsbedingungen reagierten adrenaletomierte Tiere folgendermaßen: die Glucosereaktion war abgeschwächt, die Chlorveränderung verlief anders, Cholesterin- und Eiweißserumwerte

wurden im gleichen Maße oder gering verstärkt verändert. Der Verfasser zieht daraus den Schluß, daß der Anfangsaufstieg der Glucosekonzentration unabhängig vom Hypophysen-Nebennierenrinden-System sich vollziehe, während zu einer Aufrechterhaltung dieses System notwendig sei. Die Chlor- und Cholesterinreaktion sind beim reifen Tier weitgehend vom Hypophysen-NNR-System abhängig, sie werden nämlich durch die NNR-Hormone gebremst.

Hier schließt sich die Untersuchung von Lawrence (55) an. Er untersuchte die Ausscheidung von Ketosteroiden im Harn bei Hunden beiderlei Geschlechts nach Bestrahlung und eventueller Gabe von ACTH. Bei den mit ACTH behandelten Tieren trat 1 oder 2 Tage nach der Bestrahlung von je 150 R auf beide Körperseiten eine Erhöhung der Ausscheidung der Ketosteroide auf, die bei den nur bestrahlten Tieren erst zwischen dem 5. und 12. Tag auftrat. In beiden Gruppen normalisierte sich die Ausscheidung nach einem Tag. Da dieser Anstieg bei beiden Geschlechtern gleich war, beweist dies die Herkunft der 17-Ketosteroide von der Nebennierenrinde unabhängig von den Testes. Es scheint bei diesem Versuch, als hätte die Gabe des ACTH zur rascheren Überwindung der Strahlenwirkung geführt.

Eine andere Beobachtungsmöglichkeit des Studiums der Bestrahlungsfolge bei Tier und Mensch wiesen Graham, Graham (30, 31) mit ihren "mortality-figurs", wie oben erwähnt. Die Tiere, die nach Ganzkörperbestrahlung in den Schleimhautzellenabstrichen keine "mortality-figurs" zeigten, überlebten eine Ganzkörperbestrahlung. Die vorherige Gabe von Desoxycorticosteron entfaltete eine Schutzwirkung; jedoch traten dennoch vermehrt Todesfiguren bei allen mit Desoxycorticosteron behandelten Tieren auf.

Die Vermutung liegt nahe, daß hier ebenfalls eine Brücke zu den teilweise differierenden Aussagen bezüglich eines Strahlenschutzes der Nebennierenrinde und seiner Hormone geschlagen wird. Sollte die gleichzeitige Gabe von Hormonen und Bestrahlung zunächst zu einer Umschaltung des Gesamtkörpers führen, aus der heraus er besser die Strahlenwirkung überwinden kann, während der er aber durch banale zusätzliche Belastungen, die bei den verschiedenen

Versuchstieren naturgemäß nicht kongruent sein können, dem Strahlenstress unterliegen muß?

Die Versuche mit adrenalektomierten Mäusen und Ratten, die einer Bestrahlung ausgesetzt wurden, sind nahezu eindeutig. Nach Entfernung der NNR ist die Strahlensensibilität deutlich erhöht, während die Substitutionstherapie den Tieren eine normale Resistenz zurückgibt.

Santisteban, Bowers und Dougherty (77) gaben Mäusen 650 R Ganzkörperbestrahlung, 2 Tage später wurde die Adrenalektomie vorgenommen. Ab einer täglichen Gabe von 1 mg Cortison konnte die Mortalität der Tiere unter 100 % gesenkt werden. Bei den Tieren, die adrenalektomiert und bestrahlt und kein Cortison oder Cortison unter 1 mg/die erhielten, war die Mortalität 100 %.

Aus den Versuchen von Plenk und Fuson (70), auf die im einzelnen unten eingegangen wird, geht ebenfalls eine erhöhte Strahlensensibilität der adrenalektomierten Tiere hervor.

Halpern, Cuendet und May (35, 36) sahen bei einer Bestrahlung adrenalektomierter Ratten mit 400 R verstärkt intestinale Erscheinungen, wie Diarrhoen, Melaena, Hypothermie und Gewichtssturz auftreten, die sie bei gesunden Tieren, die eine Ganzkörperbestrahlung von 400 R erhielten, als typisch für die Strahlenwirkung ansahen. Die Mortalität der adrenalektomierten Tiere mit 400 R lag bei 85 %, die der Kontrollen bei 50 %. Cortison gab den adrenalektomierten Tieren die normale Strahlensensibilität zurück, DOCA erreichte das nicht ganz.

Tonutti, Hornykiewytsch und Sohre (86) dagegen sahen, daß sowohl Cortison als auch DOCA die Strahlensensibilität adrenalektomierter Ratten wieder auf das normale Maß heraufsetzt. Allerdings sind dazu in ihren Versuchen mit 1000 R Ganzkörperbestrahlung relativ hohe Dosen von Cortison und DOCA nötig. Es wird die Vermutung ausgesprochen, daß es sich nicht um eine unspezifische Steigerung der Abwehrlage handelt, sondern daß auch spezifische Komponenten des sekundären Strahlenschadens angesprochen werden.

Edelmann (16) sah sehr eindrucksvoll, daß die Gabe von DOCA oder einem Nebennierenrindenextrakt den adrenalektomierten Ratten nicht nur normale Strahlensensibilität, sondern sogar einen Schutz verleiht. So sterben in seinen Versuchen Kontrolltiere, die nur bestrahlt waren, früher als die substituierten, adrenalektomierten und bestrahlten Tiere. Nach Absetzen der Substituentien nach 20 Tagen war die Absterbekurve der adrenalektomierten, bestrahlten Tiere parallel der Absterbekurve der nur adrenalektomierten Kontrollgruppe. Dies spricht dafür, daß die bestrahlten, adrenalektomierten Tiere durch die Substitution voll die Strahlenwirkung überwinden konnten. In Zusammenarbeit mit Katsh sah Edelmann (45) noch einen anderen wichtigen Hinweis bei der Beantwortung der Strahlenreaktion durch die Nebennierenrinde. Es wurden in einem Versuch adrenalektomierte Tiere bestrahlt, die auf einem Nebennierenextrakt so eingestellt waren, daß sie täglich eine geringe Zunahme des Körpergewichtes hatten. Um einen Gewichtsverlust der Tiere zu vermeiden, mußte nach einer Ganzkörperbestrahlung von 600 R die Gabe dieses Extraktes wesentlich heraufgesetzt werden. Diese Erhöhung der Substitution war aber nur bis zum 5. Tage nötig, danach war der Bedarf wieder normalisiert. Dies spricht ebenfalls wieder sehr klar für den 3,5-Tage-Effekt von Rajewsky (76).

Ebenso wird in den Untersuchungen dieser beiden Autoren (19) in einer anderen Versuchsanordnung, in der sie Ratten nach Ganzkörperbestrahlung von 600 R zu verschiedenen Zeitpunkten adrenalektomierten, die Notwendigkeit der Nebennierenrindenfunktion in den ersten Tagen bewiesen. Je näher der Bestrahlung die Adrenalektomie durchgeführt wird, desto kürzer war auch die Überlebensdauer. 5 Tage nach Bestrahlung adrenalektomierte Tiere überleben genauso lang wie unbestrahlte, nur adrenalektomierte Ratten.

Nachdem wir nun den gesamten Fragekomplex Nebennierenrindenfunktion und Bestrahlung beleuchtet haben, und es uns besonders auf Grund der Arbeiten von Rajewsky (76), Ellinger (20-24), Langendorff (50-54) und Edelmann (16-19, 45) so erscheint, daß zur Überwindung eines Strahlenschadens die Nebennierenrindenfunktion

von entscheidender Bedeutung ist, wollen wir noch auf die Frage des Einflusses von Nebennierenhormonen oder Extrakten auf die Strahlenwirkung am Tumor an Hand von Tierversuchen eingehen.

Houghton, Walter, Jones (42) warnen auf Grund ihrer Versuche, die eine Schutzwirkung des Cortisons bei Bestrahlung ergaben, davor, Cortison als Strahlenschutzmittel anzuwenden, solange nicht bekannt ist, ob der schützende Einfluß von Cortison sich auch auf das maligne Gewebe erstreckt. Pöschl (73) sieht einen Hindernisgrund in der Kombination darin, daß zugleich das begrüßenswerte reaktive Bindegewebe gebremst wird durch Cortison. Dagegen stellte Wiskemann (89) keine statistisch zu sichernde Einwirkung von ACTH auf die Tumorsensibilität fest.

Versuche wurden jedoch nur von drei Forschungsgruppen in dieser Richtung gemacht.

Plenk, Fuson und Sorensen (70-72) stellten bei Übertragung transplantabler Tumoren eine "Modifizierung des Strahleneffektes" fest. Mäuse erhielten verschiedene Tumore (C 1300, C 15091 a, E 0771) in die vordere Augenkammer implantiert (70). Weder ACTH noch Cortison beeinflussten das Tumorstadium. Ebenso wie die unbehandelten Kontrollen starben sie nach 70 Tagen. Die Bestrahlung allein vermochte vereinzelt eine Verlängerung der Überlebenszeit zu erreichen. Die Kombination beider Behandlungen ergab die besten Ergebnisse. Bei Verwendung anderer Tumore (zweier Mammacarcinome und eines Neuroblastoms) (71) zeigte sich die kombinierte Behandlung - 2 mal mit ACTH, 1 mal die mit Cortison - ebenfalls am günstigsten. Eine direkte Beeinflussung des Tumorgeschehens durch die Hormone zeigte sich nicht. Auch die dritte Veröffentlichung (72) der Verfasser ergeben eine synergistische und verstärkte Tumordinhibition bei kombinierter Behandlung, wobei jedoch die Metastasierung aus der Betrachtung ausgeschlossen wird. Die Autoren sehen den Grund für die erhöhte Strahlensensibilität bei kombinierter Behandlung in der antiphlogistischen Wirkung der Glucocorticosteroide, wobei sie im Gegensatz zu Pöschl (73) sind.

Barth, Endisch, Graebner (3) sahen bei paratumoraler Injektion von Cortison ebenfalls eine verstärkte Rückbildung des Tumors

gegenüber den unbestrahlten. Jedoch machte sich ebenso wie bei den in ihren ersten Versuchen nach parenteral mit Cortison behandelten Mäusen eine Erhöhung der Absterbekurven bemerkbar, die bei den paratumoralen Cortisongaben früher auftrat.

Im Gegensatz zu diesen Ergebnissen der beiden Forschungsgruppen stehen die Resultate von Cohen und Cohen (12). Diese Verfasser untersuchten die Schutzwirkung verschiedener Strahlenschutzsubstanzen auf einen CBH-Mäusetumor, der mit einer Strahlendosis von 5700 R $\pm$ 5 % bei 1 cm Größe vernichtet wird. Die Ergebnisse bezüglich der Nebennierenrindenhormonen zeigt die folgende Tabelle:

Droge	Dosis der Droge in mg	Bestrahlungsdosis in R	Anzahl der Mäuse	davon geheilt	Prozent
Kontrollen	-	4 200	97	0	0
		7 500	35	35	100
Hydrocortison	4,0	7 500	30	12	40
Desoxycorticosteron	4,0	7 500	8	8	100
ACTH	2,5 I.E	7 500	16	7	44

Diese Versuche deuten auf die therapeutisch absolut unerwünschte Schutzwirkung von Hydrocortison und ACTH auch auf den Tumor. Das Ergebnis entspricht der Beobachtung, die wir an unserem Patienten, über den noch berichtet wird, machen mußten. Auffällig ist die fehlende Schutzwirkung des Desoxycorticosterons - ein Ergebnis, das vielleicht durch die kleine Zahl der Tiere beeinträchtigt wird. -

Jedoch läßt die fehlende Schutzwirkung des Desoxycorticosterons auf den Tumor den Schluß zu, daß zur Überwindung der Strahlenwirkung im sonst ungestörten Organismus hauptsächlich die Glucocorticosteroide notwendig sind. Dies unterstreicht unsere Auffassung, mit dem Einsatz der Glucocorticosteroide sehr sparsam

bei der Bestrahlung von Patienten mit bösartigen Tumoren zu sein, um diese - in dieser Versuchsreihe sichtbar werdende - Schutzwirkung auf den Tumor zu vermeiden.

Wir werden in den klinischen Arbeiten sehen, daß dieser Gesichtspunkt beim Einsatz der Hormone wenig berücksichtigt wurde.

Die Behandlung des während langer Bestrahlungszeit und hoher Dosierung auftretenden "Strahlenkaters", der oft genug der Erreichung der geforderten Dosis Grenzen setzt, war der Ausgangspunkt zur Verwendung von Nebennierenrindenpräparaten oder ihren Hormonen.

Der sogenannte Strahlenkater ist durch folgende Symptome gekennzeichnet: Adynamie wie Antriebsverarmung, Mattigkeit, Verlangsamung und Müdigkeit, intestinale Erscheinungen wie Übelkeit, Erbrechen, Durchfälle und Veränderungen im Blutbild im Sinne einer Leukopenie. Das verstehen die meisten Strahlentherapeuten unter diesem Begriff.

Hirsch (40) versuchte empirisch 1922 Organextrakte, unter anderem auch Nebennierenrindenextrakt, zur Behebung dieses Zustandsbildes. Die besten Erfolge sah er in der Kombination von Nebennierenrindenextrakt und dem Extrakt des Organs, das er gerade bestrahlte. Seine Erfolge jedoch gerieten in Vergessenheit, bis 1942 sich Weichert (87) darauf bezog. Sie wies auf Grund ihrer Beobachtungen an Strahlenpatienten auf die Ähnlichkeit dieses Bildes mit Addisonkranken hin. Auch sie hatte bei 25 Carcinomkranken gute Erfolge mit ihren damals verwandten Desoxycorticosteron. Sie zeigte, daß es am günstigsten sei, den Patienten vor der Bestrahlung das Hormon zu geben. Ihre Theorie war, daß durch die Eiweißzerfallsprodukte Histamin frei werde, das zu einer Überbelastung der Nebennierenrinde führe. Dort liege auch die Ursache, daß nicht jeder Patient den "Strahlenkater" bekomme, denn hier könne ein zusätzlicher konstitutioneller Faktor mit im Spiele sein. Auch sei die Ausgangslage des vegetativen Systems ja oft unterschiedlich.

Der Gedanke der Wirksamkeit eines Histamineffektes wurde von Ellinger (20, 21, 22, 23, 24) besonders wieder aufgegriffen. Er

war der erste, der seine klinischen Versuche auf der durch Tierversuche gewonnenen Erkenntnis aufbaute. Er glaubte, im Tierversuch führe der Histamineffekt zur Leberverfettung, die er an histologischen Schnitten nachwies. -

Seine klinischen Ergebnisse mit Desoxycorticosteron bestätigten die Beobachtungen von Hirsch und Weichert. Auch er unterstrich die Theorie der Nebennierenrindeninsuffizienz. In den folgenden Jahren erschien nun eine Fülle von Veröffentlichungen, die mit einer Ausnahme alle von der verbesserten Strahlenverträglichkeit, von der Besserung des Allgemeinbefindens, kurz von der wirksamen Aufhebung des Strahlenkaters berichten. (39,67,27,85,80,4,64,56,57,2,78,82,28,90,79,26) Unter ihnen sah nur Sicher (80) an seinem Krankengut von 6 Patientinnen, die er mit 3 mal 10 mg ACTH täglich behandelte, keinen Erfolg. Die Frage bleibt hier offen, ob es sich um besonders schwerkranke Patientinnen handelte, oder ob ausgerechnet diese 6 in die biologische Streubreite fallen. Immerhin muß man diesen vereinzelt Fehlschlag in der Überwindung des Strahlenkaters in einen Vergleich setzen mit den Beobachtungen, wie zum Beispiel die von Taber (85), der über das umfassendste Krankengut aller Veröffentlichungen verfügt. Er behandelte 416 Patienten, obwohl er nur relativ - gemessen an Dosen, die andere Autoren teilweise geben, hier besonders Métreau (64) bis zu 300 mg/die und mehr Cortison - niedrige Dosen von 10 I.E. ACTH/die oder 3 mal wöchentlich anwandte, hatte er in 47,6 % der Fälle eine prompte, in 34,1 % der Fälle eine verzögerte, aber völlige Besserung der Beschwerden. 16,4 % blieben unbeeinflusst, 1,9 % waren Versager, d.h. hier verschlechterte sich der Allgemeinzustand weiter. -

Bemerkenswert erscheint hier, daß nur Patienten behandelt wurden, die vorher auf eine Standardbehandlung (Bioflavinoide und einer Lipo-Protein-Nucleinsäure-Komplexverbindung) oder sonstige konventionelle Mittel nicht angesprochen hatten. Bei der Durchsicht der behandelten Patienten fällt die zahlenmäßige Überlegenheit der gynäkologischen Fälle auf.

Dies drückt sich auch darin aus, daß die meisten Veröffentlichungen über unser Thema von Frauenärzten stammen. (87,9,39,80,64,90,28,82,79). -

Schermuly (78) und Bulbrock (8, 32) mit Mitarbeitern weisen darauf hin, daß durch Gabe von Cortison die Hypophyse neben einer Bremsung der ACTH-Produktion auch eine Bremsung der Ausschüttung gonadotroper Hormone erfährt, so daß auch das Wachstum dieser gynäkologischen Tumoren gebremst wird. Lehmann (56, 57) und Freyer (26) unterstützen durch ihre Erfolge mit der kombinierten Therapie - Cortison und Strahlen - bei Mammacarcinomen ebenfalls diese Tatsache. Beiden Autoren schien es, als werde das Wachstum und das Auftreten von Metastasen nach Mammacarcinomen gesenkt und das Wachstum derselben gebremst. Lehmann gab sehr hohe Dosen Cortison - bis zu 100 mg/die über Jahre hinaus. -

Auch Métreau (64) - von der Vorstellung der Nebenniereninsuffizienz ausgehend - gab hohe Dosen Cortison (bis zu 300 mg/die). Als Erhaltungsdosis verabreichte er jedoch nur etwa 50-75 mg/die. Er weist besonders auch auf die Notwendigkeit der Überwachung des Wasserhaushaltes und der Infektionsbereitschaft hin.

Den Einfluß von Cortison auf die der Bestrahlung oft folgenden Leukopenie untersuchten Burkell (9), Porter (74) und Scholz (79). -

Parallel der Stärke der "Strahlenkatererscheinungen" ging bei Burkells Beobachtungen (9) an einer kleinen Zahl von Carcinomkranken, bei denen eine abdominelle Großfeldbestrahlung durchgeführt wurde, das Absinken der Leukozytenwerte, das am 15. Tag nach Bestrahlungsbeginn ein Minimum - in einem Fall von 1800 - erreichte. Unter gleichzeitiger Gabe von 100 mg/die Cortison sanken die niedrigsten Werte nicht unter 3000. Auch bei Patienten mit bereits manifester Leukopenie kam es zu einem allmählichen Ansteigen der Leukozyten trotz weiterer Bestrahlung. -

Porter (74) sah ebenfalls eine Parallelität des Absinkens der Leukozytenwerte mit der Stärke des Auftretens des Strahlenkaters.

Scholz (79) konnte 1959 diese Ergebnisse bestätigen. Er behandelte mit 15-20 mg Prednisolon/die 30 Patientinnen mit gynäkologischen Carcinomen. Innerhalb von 7-9 Tagen stiegen die Leukozytenzahlen von 3000 auf 5000. -

Ebenso wie Würtele (90) sah er zusätzlich eine gewisse Euphorie unter Cortisontherapie; eine sicher nicht zu unterschätzende Beigabe bei diesen schwerstkranken Patienten.

Ein anderes Problem, das den Strahlentherapeuten immer wieder zu schaffen macht, ist die Erhaltung der intakten Haut trotz hoher Strahlendosen. Nachdem Jarvinen (45) 1951 durch lokale Verabfolgung massiver Dosen von Cortison bei Bestrahlung mit UV-Licht eine deutliche Schutzwirkung und eine Änderung der Reaktion gesehen hatte, lag es nahe, diesen Effekt auch bei Röntgenbestrahlung zu prüfen. So sah Mathewson (62) unter der Behandlung mit 10-20 mg Prednison lokal appliziert eine deutliche Schutzwirkung auch dann noch auftreten, wenn sich bereits die erste Rötung der Haut zeigte. Jedoch hat es sich als günstig erwiesen, mit der Therapie vor dem Auftreten des Erythems zu beginnen. Neben der Minderung der Strahlendermatitits wurde auch die Narbenbildung herabgesetzt. Dagegen konnte Morales (66) an seinem Untersuchungsgut von 12 Patienten, die wegen arthritischen Beschwerden oder Rheuma mit ACTH oder Cortison behandelt worden waren, bei kleinen Röntgendosen (200 R - 350 R, 0,8 mm Al) keinerlei Einfluß auf Stärke und Ablauf der Erythemreaktion sehen. Ein entgegengesetztes Ergebnis hatte Appaix (2). Bei seinen 26 Geschwulstkranken unter täglicher Gabe von 30-40 mg Cortison wurden die Erythemreaktion und die lokale Reizerscheinung gehemmt.

Groot (33) jedoch sah bei der täglichen, oralen Gabe von 20 mg Prednison während der Bestrahlungszeit, nach der Bestrahlung 5 mg Prednison und 10 E ACTH, im doppelten Blindversuch an 11 mit Prednison, 12 mit Placebo behandelten Patienten keinen Unterschied in der Strahlenreaktion, ihrem zeitlichen Ablauf und dem nachfolgenden Endzustand. Am 31. Tage war stets der Höhepunkt der Strahlenreaktion erreicht. Dieses unterschiedliche Ergebnis

könnte vielleicht auf unterschiedliche, zusätzliche Hautpflege, auf den verschiedenen Dosierungen oder bei dem noch - im einzelnen gesehen - relativ kleinen Zahlenmaterial auf der biologischen Streubreite beruhen. Aber Groots Untersuchungen erfahren eine deutliche Stützung durch die Beobachtungen von Hüter und Müller (44). Sie behandelten ihre 40 Patienten lokal mit Hydrocortisonsalbe, zusätzlich teilweise oral 15 mg Prednisolon. Bei einer Gesamteinfalldosis von 6000 R und Feldeinzeldosis von 600 R hatten die lokal vorbehandelten Körperhälften der Patientinnen stärkere Hautreaktionen, wie Erythem, Infiltrationen und Epidermolyse. Diese Veränderungen traten meist auch früher auf als auf der unbehandelten Seite. Ob hier vielleicht eine Infektionsabwehrminderung vorgelegen hat, könnte an sich angesichts der nahezu gleichartigen Versuchsweise von Halnan (34) fragen. Dieser bestrahlte 30 Patienten mit unbehandelten Basalzellcarcinom im Gesicht und behandelte entweder mit 0,5 % Neomycinsalbe oder 0,5 % Neomycinsalbe mit 0,5 % Prednisolon. Die 3. Gruppe diente als Kontrolle und erhielt diese Salbe nicht. Während Neomycin allein wenig Erfolg bei der Unterdrückung der Strahlenreaktion hatte, war die Kombination Prednisolon und Neomycin überlegen. Die Länge der Reaktion wurde herabgesetzt, die Größe des Hautdefekts war geringer, die Anzahl der Infekte war gegenüber den Kontrollen kleiner. Allerdings lassen sich diese Untersuchungen sicher auch deshalb nicht ohne weiteres miteinander vergleichen, da die Salbengrundlage, damit auch die Resorption und die Hautschonende Wirkung unterschiedlich sind.

Der Versuch von Friedenberg und Rubenfeld (27), Chu und Mitarbeitern (11) und Cosgriff und Kligermann (14), die nach der Bestrahlung der Lunge öfter auftretende Fibrose zu heilen, zeigt - ebenso wie in den Tierversuchen - keinen einheitlichen Erfolg. Wie schwierig die Beurteilung des Erfolges über eine Cortison-ACTH-Behandlung bei dieser, leider nicht ganz seltenen Komplikation ist, zeigt eindrucksvoll die Arbeit von Cosgriff und Kligermann (14). Sie bestrahlten eine Patientin mit 4500 R in 52 Tagen. Danach stellten sich die Symptome des Strahlenkaters und eine starke Dyspnoe ein, die mit ACTH behandelt wurden. Die Röntgenaufnahme

der Lunge ergab eine Fibrosis im re. Unterfeld. Innerhalb weniger Stunden besserte sich das Bild vollständig. Nach 30tägiger ACTH-Behandlung, während der es der Patientin gut gegangen war, wurde ACTH abgesetzt. Jetzt traten wiederum die subjektiven Beschwerden des Strahlenkaters und die Dyspnoe auf. Nach intensiver monatelanger Cortisonbehandlung war subjektiv Heilung erreicht, jedoch blieben röntgenologisch Unter- und Mittellappen atelektatisch.

Friedenberg und Rubenfeld (27) behandelten ihre Patienten schon eine Woche nach Bestrahlungsbeginn, bei der sie hohe Dosen (zwischen 3000 R in 27 Tagen und 38400 R Siebbeinstrahlung in 65 Tagen) einstrahlten, mit 100 mg Cortison. Sie beobachteten ihre Patienten zwischen 1 und 13 Monaten nach Beendigung der Strahlenbehandlung. Neben dem von ihnen begrüßten Ausbleiben eines Strahlenkaters sahen sie bei ihren 9 Patienten in dem Beobachtungszeitraum keinerlei Anzeichen des Auftretens einer Lungenfibrose. Sie schränken ihren Erfolg jedoch ein, indem sie auf 2 grundsätzliche Dinge hinweisen: Es ist ungeklärt, wie oft überhaupt eine Strahlenfibrose auftritt, und welche Zeit dazu nötig ist.

Lediglich in einigen ihrer 15 Beobachtungsfälle sahen Chu und Mitarbeiter (11) eine geringe Besserung subjektiver Beschwerden auf die Gabe von Cortison oder ACTH. Sie gaben diese Therapie in 8 Fällen präventiv, von denen 5 doch noch eine Strahlenpneumonie bekamen, und in 7 Fällen therapeutisch bei bereits bestehender Pneumonie. Es konnte in keinem Fall eine definitive Schutzwirkung gegen das Auftreten einer Strahlenpneumonie noch eine Besserung röntgenologischer Veränderungen gesehen werden. Aus diesem Grunde wird Cortison oder ACTH Behandlung als unzweckmäßig abgelehnt.

In den vielen klinischen Arbeiten über die Bekämpfung des Strahlenkaters mit Cortison oder ACTH ist nur sehr selten ein Hinweis auf die Frage einer Beeinflussung der Tumorsensibilität zu finden.

Becker, Knick, Lorenz und Matzker (4) sahen keinerlei Einfluß auf das Tumorgeschehen durch Cortison. Hier muß man jedoch bedenken, daß Cortison die durch die Bestrahlung hervorgerufene

Begleitentzündung und die Oedembildung unterdrückt, so daß bei Tumoren in Hals-, Nasen-, Ohrenbereich besonders die im Larynx, durch Unterdrückung des Strahlenoedems allein schon eine günstige Beurteilung im Rückgang des Tumors provoziert werden kann. Mathewson (62) sah ebenfalls bei Bestrahlung von Hautcarcinomen keinen Einfluß der Strahlensensibilität des Tumors. Aber auch bei der Beurteilung des Strahlenerythems unter Cortisonschutz sind die Ergebnisse ja nicht eindeutig, sicher spielen hier ganz besonders Umweltseinflüsse mit hinein. Appaix und Mitarbeitern (2) erschien ein Einfluß auf den Rückgang des Tumors nicht sicher. Lehmann (56, 57) glaubt dagegen bei seinem Krankengut, das aus mehreren Mammacarcinomkranken besteht, entnehmen zu können, das Auftreten von Metastasen werde verzögert, und diese würden der Bestrahlung besser zugänglich sein. Er empfindet die monate- bis jahrelange Therapie mit Glucocorticoiden als Roborans für den Körper, der dadurch so gestärkt werde, daß er die Absiedlung von Metastasen durch ihre Vernichtung unterdrücken könne. Diese von ihm beeindruckend guten Erfolge bei Mammacarcinomen muß man einmal von der Tumorart her sehen (s.o.), zum anderen mindert leider die kleine Fallzahl von 7 Patienten das Ergebnis etwas herab. Auch ist die Überlebensdauer bei Mammacarcinompatientinnen ohnehin relativ lang, so daß die bei Lehmann (56, 57) beschriebenen Überlebenszeiten von etwa 4 Jahren nicht allein auf Cortisontherapie zurückgeführt werden können.

Staemmler (82) dagegen verneint irgendeinen Einfluß auf die Strahlenwirkung am Tumor und glaubt durch Nebennierenrindenhormone oder ACTH allein eine Besserung der Strahlensymptome zu erreichen.

Vom klinischen Bild ist also die Frage der Beeinflussung der Strahlensensibilität des Tumors nur sehr schwer zu beurteilen. Dies erscheint verständlich, da sich ja die Tumore hinsichtlich ihrer Herkunft, ihrer histologischen Differenzierung und damit sicher auch hinsichtlich ihres biologischen Verhaltens und bezüglich der Strahlensensibilität unterschiedlich verhalten.

Wir möchten einen Fall anführen, bei dem man den Eindruck gewinnen könnte, die Gabe von Prednisolon habe in Verbindung mit einem eventuell hormonal aktiven Nebennierenrindenadenom einen Schutzeffekt auf den bestrahlten Tumor ausgeübt.

Eigene Beobachtung:

Patient H.W., geb. 23.9.1894 wurde uns am 14.10.1960 mit der Diagnose eines Bronchialcarcinoms des rechten Oberlappens bei Mitbeteiligung des Mediastinums zugewiesen. In der Anamnese gab der Patient an, seine Mutter sei Diabetikerin gewesen.

Eigene Anamnese:

Kinderkrankheiten nicht rememberlich. Als Kind Unfall mit Infraktion der Schädelkalotte gehabt. Mehrere weitere Unfälle mit Knochenbrüchen durchgemacht:

1911 Schlüsselbeinbruch re. - 1920 Nasenbeinbruch - 1941 Fraktur des re. Fußgelenkes. - 1949 Fraktur des linken Oberarmkopfes. - 1957 wegen Angina pectoris, Bronchialasthma und Kreislaufstörungen invalidisiert. 1959 Autounfall: Hierbei verlor der Patient das re. Auge und brach sich beide Kniescheiben. - Patient gibt an, täglich 20 Zigaretten geraucht zu haben. Ein Jahr vor seiner Einweisung zu uns habe er wegen seiner Herzbeschwerden jedoch das Rauchen aufgegeben.

Jetzige Erkrankung: Seit 4 Wochen bemerkte der Patient eine Anschwellung des Gesichtes, eine stärkere Gewichtsabnahme und an den Beinen den Schwund von Muskulatur. Der Patient wurde vom Hausarzt geröntgt und hierher überwiesen.

Befund:

66jähriger Mann in stark reduziertem EZ. und AZ. Es besteht eine erhebliche Schwellung des Gesichtes, die Gefäße am Hals sind stark gestaut, desgleichen an der ventralen Thorax- und Oberbauchseite im Sinne eines Caput medusae. Multiple Venektasien, außerdem erhebliche Cyanose in den gestauten Partien, besonders an Ohren und Lippen. Hochgradige Arbeitsdyspnoe.

- Kopf:** Hochgradige Stauung, sonst frei beweglich. NAP nicht druckschmerzhaft. Augen: Glasauge re., linkes Auge äußerlich o.B. Nase und Ohren äußerlich o.B.
Mundhöhle: Erhebliche Lippencyanose, Zunge feucht, nicht belegt. Ober- und Unterkiefer zahnlos. Rachenring reizlos.
- Hals:** Erhebliche Einflußstauung, sichere Lymphknoten nicht tastbar.
- Thorax:** Symmetrisch, höhergradige Venektasien bis zum Oberbauch.
- Lunge:** Grenzen etwas tiefstehend, nur wenig atemverschieblich. Über dem rechten Oberfeld findet sich eine massive Dämpfung mit abgeschwächtem Atemgeräusch. Über den übrigen Partien Giemen und Brummen.
- Herz:** Das Herz ist nach links etwas verbreitert. Aktion unregelmäßig. Es finden sich passiv eingestreute Extrasystolen von Bigeminus bis Trigemini-Typ. Töne rein, leise.
- Abdomen:** Auf dem Oberbauch erhebliche Venenstauung. Schlappe Bauchdecken. Milz und Leber nicht sicher palpabel. Keine path. Resistenzen. Nierenlager bds. nicht druck- oder klopfschmerzhaft. Am re. Unterbauch reizlose Operationsnarbe (Appendektomie).
- Extremitäten:** Beide oberen Extremitäten sind gestaut. Die bd. Beine sind erheblich abgemagert, jedoch aktiv und passiv frei beweglich.
- ZNS:** Bei grober Prüfung o.B.
- Lymphsystem:** Keine sicher vergrößerten Lymphknoten peripher tastbar.
- Diagnose:** Bronchialcarcinom des rechten Oberlappens mit Atelektase desselben. Lymphknotenmetastasen am Hilus. Erhebliche Einflußstauung im Cava-superior-Gebiet. Emphysebronchitis. Die histologische Untersuchung des Sputums ergab Plattenepithelcarcinomzellen.

Verlauf:

14.10.60: Stationäre Aufnahme. Die Röntgenaufnahme der Lunge ergibt eine Atelektase des rechten Oberlappens durch bronchostenosierenden Prozeß und Verdacht auf ausgedehnte mediastinale Lymphknotenbeteiligung.

Röntgenaufnahme der Trachea: Die Trachea ist im unteren Abschnitt erheblich nach links verdrängt und das Lumen bis auf 2-3 mm eingeengt. - Das EKG (Dr. Zündorf, II. Medizinische Universitätsklinik, Poliklinik, Frankfurt am Main) zeigt einen regelmäßigen Sinusrhythmus, Frequenz 82 Schläge pro Minute, Indifferenztyp, P-dextrocardiale. Geringe Störung der Erregungsrückbildung in der dorsalen Nehb'schen Ableitung. Eingestreut mehrere ventriculäre Extrasystolen. -

Der Patient erhält 1/4 mg. Strophantin, 2 ccm. Cordalin, 2 x 10 mg. Prednisolon, 3 x 50 mg. Leukomycin als Kapseln, Priatan, Anastil und Cebion täglich. Eine vorsichtige Stehfeldbestrahlung des Mediastinums wird eingeleitet, da wegen der schweren Atemnot eine Pendelbestrahlung nicht möglich ist. Er bekommt 100 R ED, diese Bestrahlung wird gut vertragen.

17.10.60: Vitalkapazität 800 ccm., BSG 85/120, RR 125/70. Im Urin finden sich reichlich Leukocyten, reichlich Epithelien, einzelne Erythrocyten und Oxalate. -

Die Verträglichkeit der Bestrahlung ist weiterhin gut, sie wird auf 2 x 150 R ED von je 2 Stehfeldern aus gesteigert, jedoch tritt keinerlei Besserung der Beschwerden auf. Der Patient sitzt die meiste Zeit aufrecht im Bett, da er sonst keine Luft bekommt.

18.10.60: Das Blutbild zeigt: Hb. 86 %, Ery 4,6 Mill. Leuko 11500. Im Differentialblutbild sieht man 1 Stabkernigen, 80 Segmentkernige, 16 Lymphocyten und 3 Monocyten. Die Elektrophorese zeigt eine Hypalbuminämie (40 %) bei einer ziemlich gleichmäßigen Vermehrung aller Globulinfraktionen (60 %). -

Die Bestrahlungseinfalldosen mit dem Stehfeld schwanken jetzt zwischen 200 und 150 R pro Feld. Von Tag zu Tag wechselnd werden entweder ein oder zwei Felder bestrahlt. -

Das Körpergewicht beträgt 59,5 kg.

27.10.60: Puls und Temperatur sind normal. Leukomycin wurde am 24.10. abgesetzt. Die Atemnot hat sich noch nicht gebessert, teilweise treten asthmaähnliche Anfälle auf, die mit Asthmolysin leidlich gut beherrscht werden können.

11.11.60: Die Schichtaufnahmen der Trachea zeigen das Weiterwachsen des Tumors: In den vorliegenden Schichttiefen sieht man, daß die Trachea in ihrem unteren Abschnitt und zwar in Höhe des Aortenbogens auf die Länge von etwa 2 QF bis zur Bifurkation konzentrisch auf etwa Stricknadeldicke eingeengt ist. Auch der darüber gelegene Anteil der Trachea zeigt eine leichte Einengung. Die Einengung beginnt etwa 2 QF unterhalb des Kehlkopfes und nimmt langsam bis zu der beschriebenen hochgradigen Einengung zu. Die Hauptbronchien zeigen dagegen wieder ein normales Lumen. Ferner sieht man auf den vorliegenden Schichtuntersuchungen eine flache, polyzyklisch begrenzte Verbreiterung des re. Mediastinum von etwa 4 QF Ausdehnung in Höhe des Aortenbogens weiter nach cranial verlaufend, am besten in den Schichttiefen 16 und 17 cm dargestellt. Daneben sieht man eine weitere Verschattung im medialen re. Lungen-OF., die schmal-fächerförmig ist und die sich vom oberen Hilusabschnitt nach dem lat. Spitzengebiet hin ausbreitet. Prednisolon wird abgesetzt. Bis zu diesem Zeitpunkt waren folgende Einfalldosen eingestrahlt worden:

Auf das re. Mediastinum	von vorn	1700 R
	von hinten	1650 R
auf das li. Mediastinum	von vorn	1500 R
	von hinten	1600 R
auf das re. Suprafeld		950 R
auf das li. Suprafeld		300 R
Insgesamt also		7700 R

Das Tumorwachstum war nicht gebremst worden, denn am

13.11.60: wurde folgender Befund erhoben: Die Atemnot ist so stark geworden, daß der Patient nicht mehr wagt, sich ins Bett zu legen. Etwa 20 x am Tag und in der Nacht treten so starke Erstickungsanfälle auf, daß man glaubt, daß er sich nicht mehr erholt. Die Universitäts-hals-nasen-ohrenklinik lehnt nach Rücksprache mit Herrn Prof.Dr.Böninghaus eine operative Erweiterung der Stenose im unteren Trachealbereich ab. Einem Anstieg der Temperatur auf 38° C wird mit Omnamycin begegnet. Wegen des schlechten Allgemeinzustandes wurde 3 Tage lang die Bestrahlung unterbrochen. Bis zu diesem Zeitpunkt war keine Strahlenreaktion der Haut aufgetreten.

Mit dem Absetzen des Prednisolons vollzog sich ein bemerkenswerter Umschwung:

1.12.60: Nach Absetzen des Prednisolons hat sich der Patient auffallend erholt. Die starke Atemnot ist verschwunden. Die Strahlenreaktion im Bereich der Haut ist der hohen Dosis entsprechend. Es wurden bisher 10700 R ED fraktioniert appliziert. Dem Patienten fällt das Abhusten des gestauten Sekrets nicht mehr schwer, so daß Priatan und Kal. jodat. am 18.11. abgesetzt werden konnten. Die Röntgenaufnahme bestätigt diese Beobachtungen: Die heutige Kontrolluntersuchung zeigt im Vergleich

zum 14.10.60 insofern eine Änderung des Befundes, als sich die Atelektase im re. Oberlappen weitgehend zurückgebildet hat. In der re. Spitze sieht man heute einen kleinen Serospitzenpneumothorax. Auch der untere Abschnitt der Trachea stellt sich heute etwas weiter dar. Im li. Unterfeld sieht man heute eine etwa fünfmarkstückgroße, wolkige, nicht scharf abgrenzbare Verschattung. Sonst ist der Befund unverändert.

Strophantin, Cordalin werden abgesetzt; dafür erhält der Patient Cordabromin-Digoxin. Der Patient ist so kräftig geworden, daß mit der Pendelbestrahlung des re. Mediastinums begonnen werden kann. Vorübergehend tritt etwas vermehrt blutiger Auswurf auf.

5.12.60: Die Vitalkapazität ist von 800 (17.10.60) auf 1900 ccm. angestiegen. Der Patient klagt in letzter Zeit über stärkeres Ziehen in der Herzgegend, der Puls ist zeitweise irregulär inäqual. Das Kontroll-EKG (Prof. Dr.Heinecker, I. Med. Universitätsklinik, Frankfurt am Main) ergibt: Sinustachycardie mit vereinzelt ventrikulären Extrasystolen, angedeutetes P-dextrocardiale, Steiltyp, Kammerendteil unauffällig. Das EKG spricht insgesamt für eine chronische Rechtsüberlastung.

12.12.60: Der Patient nimmt wieder etwas an Gewicht zu, steht ab und zu auf, klagt über Schmerzen im Bereich der unteren BWS, oberen LWS. Druck- und Klopfschmerz bestehen nicht.

Die Röntgenaufnahmen zeigen eine ausgedehnte Spondylosis deformans mit Brückenspangenbildung, dagegen findet sich kein Anhalt für eine Knochendestruktion im Sinne von Metastasen.

Seit dem 7.12. erhält er täglich Cytobion.

16.12.60: Die Bestrahlung wird abgesetzt. Es wurden neben der Einfallsdosis im Stehfeld von 10700 R noch auf beide

Mediastinalhälften je 825 R Herddosis mit dem Pendelgerät eingestrahlt. Trotzdem ließen sich in einem Sputumzentrifugat vom 14.12.60 noch "Zellen einer malignen Geschwulst (Plattenepithelcarcinom)" (Prof. Kahlau, Senckenbergisches Pathologisches Institut der Universität Frankfurt am Main) nachweisen.

20.12.60: Die Gewichtszunahme seit dem 29.11. beträgt 1 kg. Das Blutbild ist gut. Gegen Abend tritt eine Temperaturerhöhung von $38,2^{\circ}$ C auf. Über dem li. Unterlappen einige mittel- bis kleinblasige, teils klingende, teils nicht klingende RG's. Der Patient erhält Omnamycin.

26.12.60: Omnamycin wird abgesetzt. Patient ist praktisch temperaturfrei.

31.12.60: Patient setzt sich um 14.20 auf den Nachtstuhl, plötzlich fällt er um und ist tot.

Sektionsbefund (Sekant: Dr. Schiemer, Senckenbergisches Pathologisches Institut der Universität Frankfurt am Main):

Diagnose: Röntgenbestrahltes Bronchialcarcinom im rechten Oberlappen.

Primäres Bronchialcarcinom im rechten Oberlappen mit weitgehender Einengung der Oberlappenbronchien und distaler Sekretstauung sowie Atelektase des rechten Oberlappens. Narbige Schrumpfung des rechten Hauptbronchus. Keine Einengung der Trachea. Carcinominfiltration des oberen Mediastinums mit kontinuierlichem Einwachsen in die Wand der Vena cava cranialis sowie Ummauerung und Kompression derselben. Ca. 1 cm im Durchmesser großes Nebennierenrindenadenom rechts. Braunblaurote Hals- und Brusthautpigmentierung (nach klinischen Angaben Zustand nach Röntgenbestrahlung). Carcinommetastasen in den Hilus- und Bifurkationslymphknoten. Schleimigeitrige Bronchitis mit geringen

diffusen Bronchiektasen. Anthrakose der Lungen. Pleura-spitzenschwielen beiderseits mit geringem bullösem Randemphysem. Pleuraerguß beiderseits von je 500 ccm. Strangförmige und flächenhafte Pleuraverwachsungen beiderseits. Dilatation beider Herzventrikel. Stellenweise gering verengernde Coronarsklerose. Hirnödem. Geringe Sklerose der Hirnbasisarterien. Chronische Stauungsfettleber. Zwerchfellfurche der Leber. Stauungsmilz. Stauungsnieren. Einzelne arteriosklerotische Narben in beiden Nieren. Geringe Prostatahyperplasie. Osteoporose der Wirbelkörper. Fettmark in den Hals- und oberen Brustwirbelkörpern. Ulceröse Atherosklerose der Aorta. Fehlen des rechten Auges. Zustand nach alter Appendektomie.

Mikroskopische Untersuchung:

Lunge (rechts): In Schnitten aus dem Hilusbereich erkennt man ein wenig differenziertes Plattenepithelcarcinom.

Leber: Starke, großtropfige azinoperiphere und feintropfige azinozentrale Verfettung. Fortgeschrittene Autolyse.

Herzmuskel: Herdförmige feintropfige Verfettung der Muskelfasern. Bindegewebeschwiel en. Mäßige Atherosklerose der kleineren Arterien.

Durch die Gabe des Prednisolons über etwa 4 Wochen scheint bei dem beobachteten Patienten ein verstärkter Schutz vor Strahlen für den Gesamtorganismus und eine Erhöhung der Schwelle der Strahlensensibilität des Tumors ausgelöst worden zu sein. Das Fehlen der Strahlenreaktion im Gebiet der bestrahlten Haut und das unbeeinflusste Weiterwachsen des Tumors könnten dafür sprechen.

Die Reaktionen, die nach Absetzen des Prednisolons eintraten, machen diese Vermutung ebenfalls wahrscheinlich. So konnten wir

3 Wochen nach Entzug des Prednisolons eine deutliche Strahlenreaktion auf der äußeren Haut beobachten, die Atemnot schwand und die vorher auf Stricknadeldicke komprimierte Trachea war frei durchgängig geworden.

Vielleicht könnte diese Beobachtung beitragen, die Indikationsstellung für die Verordnung von Nebennierenrindenhormonen bei Bestrahlungspatienten eng genug zu fassen, um eine eventuell mögliche Strahlenschutzwirkung am Tumor zu vermeiden.

Das Auftreten des sogenannten "Strahlenkaters" sollte bei Bestrahlungspatienten vielleicht in Kauf genommen werden, ohne daß man Corticoidhormone verordnet, um nicht eine bei einzelnen Patienten mögliche Erhöhung der Strahlensensibilität am Tumor zu verursachen.

Bei der Anwendung des "Medikaments Strahlen" gibt es nun einmal gelegentlich wie bei anderen Medikamenten unerwünschte Nebenwirkungen. Bei dem therapeutischen Vorgehen gegen diese Symptomengruppe, die als Allgemeinreaktion des kranken Organismus aufgefaßt werden muß, sollte man als Hauptziel der Behandlung die Vernichtung von Tumoren durch Strahlen als Leitstern immer im Auge behalten. Unsere Beobachtung könnte dafür sprechen, daß es keinen Schutz durch Nebennierenrindenhormone für den Körper gibt, der nicht zugleich auch den Tumor vor der Zerstörung schützt.

Literaturverzeichnis

1. Agati, G., A. Cavellot, R. Cirillo:
Einfluß von Cortison und ACTH auf die Mortalität ganzbestrahlter Meerschweinchen.
Minerva fisioter. (Torino) 3, 1958, S. 27 - 33.
2. Appaix, A., A. Pech, J. Aymardet, M. Simon:
Cortisone et radiothérapie.
J. franc d'Oto-Rhino-Laryngol 5, 1956, S. 723 - 734.
3. Barth, G., H. Endisch, H. Graebner:
Zusätzliche medikamentöse Behandlung des Tumorbettes. III.
Tierexperimentelle Untersuchungen zur Cortisonwirkung bei paratumoraler und intramuskulärer Injektion unter der Strahlentherapie bösartiger Tumoren.
Strahlenther. 116, 1951, S. 550 - 556.
4. Becker, W., B. Knick, W. Lorenz, J. Matzker:
Zur ACTH-Cortison-Therapie in der Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde.
Zeitschrift für Laryngologie, Rhinologie, Otologie, 35, 1956, S. 77 - 88.
5. Berdjis, CH. C.:
Cortisone and irradiation. II. Pulmonara necrosis and blood vessel impairment in irradiated cortisone - treated rat lung.
Dis. Chest. 37, 1960, S. 621 - 626.
6. Brown, R. F.:
Effect of cortisone on the radiation reaction of the rat lung.
Amer. J. Roentgenol. 75, 1956, S. 796 - 806.

7. Bruce, W. R., W. R. Barclay:
The suppression by cortisone of the acute local radiation reaction in the rabbit ear.
Radiat. Res. 13, 1960, S. 168 - 184.
8. Bulbrook, R. D., F. C. Greenwood:
Persistence of urinary Oestrogen excretion after Oophorectomy and Adrenalectomy.
Brit. Med. Journ. 5020, 1957, S. 662 - 666.
9. Burkell, CH. C.:
Radiation leukopenia and cortisone.
J. Canad. Assoc. Radiol. 3, 1952, S. 30 - 35.
10. Castagnoli, M., A. Gospodinoff:
Histologische Untersuchung über die Wirkung von Cortison auf die bestrahlte Lunge.
Radiologica (Roma) 13, 1957, S. 877 - 892.
11. Chu, C. H., J. J. Nickson, A. R. Uzel:
The effect of ACTH and cortisone on radiation pneumonitis.
Amer. J. Roentgenol. 75, 1956, S. 530 - 541.
12. Clark, W. G., R. P. Uncapher:
Dosage-Mortality in Rats Given Total Body Roentgen Irradiation.
Proc. Soc. Exper. Biol. and Med. 71, 1949, S. 214 - 216.
13. Cohen, L., A. Cohen:
Experimental evaluation of Systemic Medication. (Cysteamine, Menadione, Flavonoids and Corticoids.) Modifying Reactions to Radiotherapy.
Brit. J. of radiology 32, 1959, S. 18 - 21.

14. Cosgriff, S. W., M. M. Kligermann:
Use of ACTH and Cortison in the Treatment of Post-Irradiation
Pulmonary Reaction.
Radiol. 57, 1951, S. 536 - 540.
15. Craver, B. C.:
The Effect of Adrenal Cortical Injury on the Toxicity of
Roentgen Rays.
Amer. J. Roentgenol. 59, 1948, S. 404 - 407.
16. Edelman, A.:
Survival of Adrenalectomized Rats with and without Replacement
Therapy following X-Irradiation.
Americ. Journ. Physiol. 167, 1951, S. 345 - 348.
17. ——— :
Adrenal Shielding and Survival of Rats after X-Irradiation.
Americ. Journ. Physiol. 165, 1951, S. 57 - 60.
18. ——— :
Adrenal cortex and survival of rats after X-Irradiation.
Feder. Proceed. 9, 1950, S. 36.
19. ———, S. Katsh:
Survival of Rats adrenalectomized after X-Irradiation.
Feder. Proceed. 10, 1951, S. 38
20. Ellinger, F.:
Some Effects of Desoxycorticosterone Acetate on Mice Irradiated
with x-rays.
Proc. Soc. Exper. Biol. and Med. 64, 1947, S. 31 - 35.

21. ———, B. Roswit, S. M. Glaser:

The treatment of radiation sickness with Adrenal Cortical Hormone (Desoxycorticosterone-acetate).

Amer. J. Roentgenol. 61, 1949, S. 387 - 396.

22. ——— :

Influence of Pharmacological Agents on Effects of Irradiation.

Radiol. 50, 1948, S. 234 - 243.

23. ——— :

The Use of Adrenal Cortical Hormone in Radiation Sickness.

Radiol. 51, 1948, S. 394 - 399.

24. ——— :

Die Histaminhypothese der biologischen Strahlenwirkungen.

Schweizer med. Wschrft. 81, 1951, S. 61 - 65.

25. Fachini, G., E. Valdonio:

Corticoide und Gefährdung durch strahlende Energie.

Atti Soc. Lombarda Sci. med. e. biol. 8, 1953, S. 313 - 319.

26. Freyer, B.:

Klinische Erfahrungen über die Wirkung von Prednisolon auf die allgemeine Strahlenreaktion (sog. Strahlenkater), auf strahlenbedingte hämatologische Veränderungen und auf die Tumorkachexie.

Strahlenther. 110, 1959, S. 401 - 412.

27. Friedenbergl, R. M., S. Rubenfeld:

The role of Cortisone in preventing pulmonary fibrosis following irradiation. Preliminary report.

Amer. J. Roentgenol. 72, 1954, S. 271 - 277.

28. Gansau, H., J. Hammerstein:

Zur Klinik und Wirkungsweise der Prednisolon-Therapie bei fortgeschrittenem Genitalcarcinom.

Arch. Gynäk. 193, 1959, S. 217 - 222.

29. Ghislanzoni, R., M. Trasino, P. Erede:

Einfluß von Prednisolon auf die Lymphknoten röntgenbestrahlter Meerschweinchen.

Radioter. Radiobiol. e Fis med. Ser. 3, 12, 1957, S. 266 - 278.

30. Graham, J. B., R. M. Graham:

Pharmacological Modification of Resistance of Radiation. A Preliminary Report.

Proc. nat. Acad. Scienc 35, 1949, S. 102 - 106.

31. ———, ——— and A. J. Graffeo:

The Influence of Adrenal Cortical Hormones on Sensitivity of Mice to Ionizing Radiation.

Endocrinology, 46, 1950, S. 434 - 440.

32. Greenwood, F. C., R. D. Bulbrook:

Effect of Hypophysectomy on urinary Oestrogen in Breast Cancer.

Brit. Med. Journ. 5020, 1957, S. 666 - 668.

33. de Groot, W. P.:

The treatment of x-ray burns of the skin and mucosa by oral administration of prednisone.

Med. T. Geneesk. 103, 1959, S. 1747 - 1748.

34. Halnan, K. E.:

The effect of corticosteroids on the radiation skin reaction.

Brit. J. of radiology 35, 414, 1962, S. 403 - 408.

35. Halpern, B. N., A. Cuendet, J. P. May:

Rôle de la cortisone associée aux antibiotiques dans la survie des animaux surrénalectomisés exposés à une dose mortelle de rayons X. -

Presse med. 1953, S. 1057 - 1058.

36. ———, ———, ——— :

Action comparée de la cortisone, de la desoxycorticosterone, de la prométhazine sur la résistance des animaux surrénalectomisés aux rayons X.

Schweizer Med. Wschrft. 82, 1952, S. 1020 - 1023.

37. Hefter, A., O. Eichler, A. Farah, H. Wendler-Deane:

Handbuch der experimentellen Pharmakologie.

Ergänzungswerk 13. Band. Berlin, Göttingen, Heidelberg 1960

38. Heineke, H.:

Über die Einwirkung der Röntgenstrahlen auf Tiere.

Münch. Med. Wschrft.: 50, 1903, S. 2090 - 2092.

39. Heinelt, R.:

Die Zusatzbehandlung mit Cortison bei progredienten weiblichen Genitalkarzinomen während der Röntgenbestrahlung nach Coutard.

Wissenschaftliche Zeitschrift der Universität Greifswald, 3. Jahrgang, 1953/54, S. 194 - 195.

40. Hirsch, H.:

Zum Problem des Strahlenkaters.

Strahlenther. 14, 1923, S. 679 - 684.

41. Hornykiewytch, Th.:

Physikalisch-chemische und histochemische Untersuchungen über die Wirkung der Röntgenstrahlen.

Strahlenther. 86, 1952, S. 175 - 206.

42. Houghton, L. E., J. B. Walter, D. E. A. Jones:
The inhibition of acute x-ray damage by cortisone.
Brit. Med. Journ. 4900, 1954, S. 1313 - 1315.
43. Hüter, A. H., H. G. Müller:
Strahlenreaktion der Haut bei Anwendung von Glukokortikoiden.
Strahlenther. 108, 1959, S. 475 - 477.
44. Jarvinen, K. A. J.:
Effect of Cortisone on Reaction of Skin to Ultra-
violet-Light.
Brit. Med. Journ. 2, 1951, S. 1377 - 1378.
45. Katsh, S., A. Edelmann:
Adrenal cortical requirements of adrenalectomized,
X-Irradiated rats.
Feder. Proceed. 10, 1951, S. 38.
46. Kedrova, E. M., M. A. Krekhova:
Über das Fehlen einer Additivität der Schutzwirkung bei Ver-
abreichung von Cystein und ACTH bei röntgenbestrahlten Ratten.
(russisch) Med. Radiol. (Mosk.) 4 Nr. 1, 1959, S. 60 - 63.
47. Kienböck, D.:
Diskussionsbeitrag zu Nr. 38 Münch. Med. Wschrft. Nr. 51,
1903, S. 2258.
48. Kohn, H. J.:
Changes in Composition of Blood Plasma of the Rat During Acute
Radiation Syndrome, and their partial Mitigation by Dibenamine
and Cortin.
Amer. Journ. Physiol. 165, 1951, S. 27 - 42.

49. ——— :

Effect of Immaturity, Hypophysectomy and Adrenalectomy upon Changes in Blood Plasma of Rat during acute Radiation Syndrome.

Amer. Journ. Physiol. 165, 1951, S. 43 - 56.

50. Langendorff, H.:

Das Problem des Reaktionsvorganges bei der biologischen Strahlenwirkung.

Strahlenther. 88, 1952, S. 164 - 176.

51. ———, W. Lorenz:

Über die Fernwirkungen im tierischen Organismus nach örtlicher Röntgenbestrahlung.

Strahlenther. 88, 1952, S. 177 - 189.

52. ———, R. Koch, H. Sauer:

Untersuchungen über einen biologischen Strahlenschutz. 1.Mitt. Der Einfluß des Desoxycorticosterons und von Nebennierenextrakten auf den Ablauf der tödlichen Röntgenbestrahlung.

Strahlenther. 93, 1954, S. 37 - 43.

53. ———, ———, ——— :

2.Mitteilung. Der Einfluß von Desoxycorticosteron - Kristallimplantaten und Nebennierenimplantationen auf die Überlebensrate röntgenbestrahlter Mäuse.

Strahlenther. 93, 1954, S. 44 - 50.

54. ———, ———, ——— :

6.Mitteilung. Über die Absterbeordnung röntgenbestrahlter Mäuse, die Unterschiede des Geschlechts und den Einfluß der Keimdrüsen auf die Strahlenempfindlichkeit.

Strahlenther. 94, 1954, S. 250 - 257.

55. Lawrence, G. H.:
The effect of total body-X-Radiation on 17-Ketosteroide
Excretion in Dogs.
Endocrinology 45, 1949, S. 383 - 388.
56. Lehmann, P., R. A. Thierrée et Metzger:
Essais expérimentaux sur des nouvelles techniques de radio-
protection de l'organisme. Action favorable de la cortisone.
J. de Radiol. 37, 1956, S. 480 - 483.
57. ———, ———, ——— :
Action d'arrêt prolongée de l'association de la cortisone aux
irradiations massives dans les métastases des cancers du sein.
J. r. Soc. franc. Gynéc. 27, 1957, S. 138 - 144.
58. Lorenz, W.:
Wege zur besseren Verträglichkeit ionisierender Strahlen.
Strahlenther. 90, 1953, S. 421 - 428.
59. Macarini, W., E. Gandolfo:
Der Einfluß von Hydrocortison auf die Hautveränderungen nach
Röntgenbestrahlung. Experimentelle Ergebnisse am Meerschweinchen.
(Ital.) Minerva fisioter (Torino) 4, 1959, S. 139 - 144.
60. Marshall, A. H. E.:
The action of cortisone on experimental acute roentgen
dermatitis.
Acta radiol. 39, 1953, S. 73 - 77.
61. Martin, C. L., F. T. Rogers, N. F. Fisher:
The Effect of Roentgen Rays on the Adrenal Gland.
Amer. J. Roentgenol. 12, 1924, S. 466 - 471.

62. Mathewson, J. B.:
Postradiation inflammation reduced by prednisone.
N. Y. State, J. Med. 56, 1956, S. 3903 - 3906.
63. Mellet, P. G., J. B. Walter, L. E. Houghton:
The mechanism of inhibition of acute x-ray damage to guinea-pig skin by cortisone.
Brit. J. exper. Path. 42, 1961, S. 212 - 221.
64. Métreau, J. H.:
De l'utilité de la cortisone et ses dérivés dans la traitement de certains cancers irradiés.
Presse méd. 1956, S. 399 - 400.
65. Mirand, E. A., M. C. Reinhard, H. L. Goltz:
Protective Effect of Adrenal Steroid Administration on Irradiated Mice.
Proc. Soc. Exper. Biol. and Med. 81, 1952, S. 397 - 400.
66. Morales, P. L.:
Die Wirkung von ACTH und Cortison auf die Erythemreaktion bei Bestrahlung mit Röntgenstrahlen geringen KV-Wertes.
Amer. J. Roentgenol. 70, 1953, S. 1015 - 1016.
67. Nicolov, N.:
Über den Wert der NN-Hormon-Implantation bei der Radium-Röntgenbehandlung des Kollumkarzinoms.
Strahlenther. 93, 1954, S. 89 - 93.
68. Farigi, G., N. Fantin, G. L. Vaccari, E. Manzini, R. Bergonzini:
Die Wirkung des Prednisolons auf die Serumspiegel der Glutamin-Oxallessigsäure-Transaminase in Verbindung mit Ganzkörperbestrahlung.
Radioter. Radiobiol. e. Fis. med. Ser. 3, 15, 1960, S. 444-449.

69. Patt, H.M., M.N. Swift, E.B. Tyree, E.S. John:
Adrenal Response to total body X-Radiation.
Amer. Journ. Physiol. 150, 1947, S. 480 - 487.
70. Plenk, H. P., R. B. Fuson, F. M. Sorensen:
The nature of the effect to ACTH and cortisone on tumor growth in irradiated animals I.
Proc. Amer. Assoc. Cancer Res. 2, 1956, S. 139 - 147.
71. ———, ———, ——— :
The nature of the effect of ACTH and cortisone on tumor growth in irradiated animals II.
Radiol. 72, 1959, S. 75 - 80.
72. ———, ——— :
Modification of the radiation effect on tumors by cortisone in intact and adrenalectomized animals.
Cancer 13, 1960, S. 1188 - 1194.
73. Pöschl, M.:
Örtliche Strahlenwirkung, an der Haut und Cortisonbehandlung.
(Kurze Mitt.) Versuche an Meerschweinchen und Ratten.
Strahlenther. 103, 1957, S. 289 - 293.
74. Porter, E. C.:
Relationship between the Adrenal Cortex and Radiation Sickness.
Radiol. 58, 1952, S. 246 - 258.
75. Propp, M. V.:
The effect of ACTH and cortisone on the course and outcome of radiation sickness in white rats of different age.
(Russisch) Med.Radiol. (Mosk.) 4, Nr.6, 1959, S. 61 - 64.

76. Rajewsky, B.:

Probleme der Ganz- und Teilkörperbestrahlung.

Strahlenther. 100, 1956, S. 5- 15.

77. Santisteban, G.A., J.Z. Bowers, T.F. Dougherty:

Influence of cortisone on the mortality of x-irradiated adrenalectomized mice.

Endocrinology 55, 1954, S. 794 - 807.

78. Schermuly, W.:

Die besondere Indikation und Gefahr der Cortisonbehandlung beim Mammakarzinom.

Strahlenther. 110, 1959, S. 393 - 400.

79. Scholz, H.:

Die Behandlung des Bestrahlungssyndroms mit Prednisolon.

Zblt. f. Gynäk. 81, 1959, S. 1065 - 1075.

80. Sicher, K.:

ACTH in radiotherapy. A clinical trial.

Brit. J. of radiology 28, 1955, S. 620 - 622.

81. Smith, W. W., F. Smith, E. C. Thompson.

Failure of Cortisone or ACTH to Reduce Mortality in Irradiated Mice.

Proc. Soc. Exper. Biol. and Med. 73, 1950, S. 529 - 531.

82. Staemmler, H. J.:

Gynäkologische und geburtshilfliche Indikationen zur Anwendung von NNR-Hormonen und ACTH.

Geburtshilfe und Frauenheilkunde, 18, 1958, S. 1201 - 1215.

83. Straube, R.L., H.M. Patt, E.B. Tyree, D.E. Smith:
Influence of Level of Adrenal Cortical Steroids on Sensitivity
of Mice to X-Irradiation I.
Proc. Soc. Exper. Biol. and Med. 71, 1949, S. 539 - 541.
84. ———, ———, ———, ——— :
Influence of Level of Adrenal Cortical Steroids on Sensitivity
of Mice to X-Irradiation II.
Atomic. Energy Commission Unclassified Document AECU - 529,
1949, S. 42.
85. Taber, K. W.:
Counteracting the acute radiation syndrome with corticotropin
(ACTH).
Amer. J. Roentgenol. 73, 1955, S. 259 - 264.
86. Tonutti, E. Th. Hornykiewytsch, W. Sohre:
Zur Abhängigkeit des allgemeinen Resistenzvermögens von Neben-
nierenhormonen nach Röntgenganzbestrahlung.
Strahlenther. 90, 1953, S. 429 - 437.
87. Weichert, U.:
Die Behandlung des sogenannten "Strahlenkaters" mit Desoxy-
corticosteron.
Strahlenther. 71, 1942, S. 127 - 138.
88. Wentworth, J.H., J.A. Billows:
Synergistic action of cortisone and total body irradiation
in mice.
Radiol. 59, 1952, S. 558 - 563.

L e b e n s l a u f

=====

Ich, Jochen Friedrich S c h w a l b e , wurde am 16. August 1938 als Sohn des Direktors einer Lebensversicherungsgesellschaft Dr.phil.Friedrich Schwalbe und dessen Ehefrau Ruth, geborene Beier in Leipzig geboren. 1944 wurde ich in Cavertitz, Kr.Oschatz, eingeschult. In Leipzig wurde die Volksschulausbildung bis 1948 fortgesetzt. Meine Eltern verlegten in diesem Jahr ihren Wohnsitz nach Bad Gandersheim am Harz. Dort bestand ich 1949 die Aufnahmeprüfung für die Staatliche Oberschule für Jungen, die ich bis 1952 besuchte. Im Herbst 1952 übersiedelten wir nach Frankfurt am Main. Hier besuchte ich die Wöhlerschule und legte am 4. März 1958 die Reifeprüfung ab.

Ich wählte den Arztberuf, da ich 1952 schwer und lebensbedrohlich krank gewesen war. Der Kunst meiner damaligen Ärzte verdanke ich zum Teil mein Leben.

So begann ich im Sommer 1958 mein Studium in Marburg. Vom Wintersemester 1958 ab setzte ich das Studium bis zum Staatsexamen im Wintersemester 1964 an der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität in Frankfurt (Main) fort. Die naturwissenschaftliche Vorprüfung bestand ich im Wintersemester 1958/59, die ärztliche Vorprüfung im Sommersemester 1960. Von Februar 1960 bis August 1962 stellte ich physiologisch-biologische Versuche im Labor von Herrn Prof.Dr.Zahn an. Außerdem war ich vom Sommersemester 1961 bis zum Sommersemester 1962 Hilfsassistent eines chemisch-physiologischen Kurses.

Am 11. Februar 1964 legte ich die ärztliche Prüfung ab.

Im Oktober 1960 heiratete ich Fräulein Marianne Werlemann; im Juni 1962 wurde uns ein Sohn Thomas geboren.

Im Herbst 1962 durfte ich bei Herrn Prof.Trübestein die vorliegende Dissertationsarbeit beginnen. Die Arbeit wurde durch die Ablegung des Staatsexamens unterbrochen, danach als Medizinalassistent in der Universitätsklinik für Strahlentherapie und Nuklearmedizin fortgesetzt. Für die freundliche Hilfe von Herrn Prof.Trübestein bei der Abfassung meiner Arbeit möchte ich herzlich danken.

Meine medizinische Ausbildung setzte ich inzwischen als Medizinalassistent im St.Elisabethen-Krankenhaus, Frankfurt (Main) fort.

Jochen Schwalbe

Verzeichnis meiner akademischen Lehrer

Frankfurt a.M.

Prof. Dr. Amelung	Innere Medizin
Prof. Dr. med., Dr. med. dent. Dr. phil. Artelt	Geschichte der Medizin
Prof. Dr. Betke	Hygiene und Arbeitsmedizin
Priv.-Doz. Dr. Brehm	Geburtshilfe u. Frauenheilkunde
Prof. Dr. Felix	Physiologische Chemie
Prof. Dr. Frick	Anatomie
Prof. Dr. Frey	Innere Medizin
Prof. Dr. Geissendörfer	Chirurgie
Prof. Dr. Gerchow	Gerichtliche u. soziale Medizin
Prof. Dr. Greven	Physiologie
Prof. Dr. Güntz	Orthopädie
Prof. Dr. Heinecker	Innere Medizin
Prof. Dr. Heinz	Vegetative Physiologie
Prof. Dr. Heller	Geburtshilfe u. Frauenheilkunde
Prof. Dr. Herrmann	Dermatologie
Prof. Dr. Herzberg	Hygiene und Bakteriologie
Prof. Dr. Hoff	Innere Medizin
Prof. Dr. Holtz	Pharmakologie u. Toxikologie
Priv.-Doz. Dr. Hübener	Physiologische Chemie
Prof. Dr. Jantz	Psychologie
Prof. Dr. Käser	Geburtshilfe u. Gynäkologie
Prof. Dr. Kahlau	Allgemeine Pathologie und pathologische Anatomie
Prof. Dr. Kleinschmidt	Hygiene und Bakteriologie
Prof. Dr. Kummer	Anatomie
Prof. Dr. Landes	Dermatologie
Prof. Dr. Lapp	Allgemeine Pathologie und pathologische Anatomie
Prof. Dr. Laubender	Experimentelle Medizin

Prof. Dr. Lieb	Augenheilkunde
Prof. Dr. Luff	Gerichtliche u. soziale Medizin
Prof. Dr. Martin	Innere Medizin
Prof. Dr. Mittermaier	Hals-, Nasen- und Ohren- heilkunde
Prof. Dr. re. nat. Müser	Physik
Priv.-Doz. Dr. Schmitt-Neuroth	Physiologie
Prof. Dr. Ortmann	Anatomie
Prof. Dr. Otto	Augenheilkunde
Prof. Dr. Radenbach	Innere Medizin
Prof. Dr. phil. nat., Dr. med. h. c., Dr. med. h. c., Dr. med. h. c., Dr. ver. hort. h. c., Dr. med. h. c. Rajewsky	Biophysik und physikalische Grundlagen der Medizin
Prof. Dr. med. dent. Reckow	Zahn-, Mund- und Kieferheil- kunde
Prof. Dr. phil. nat. Ried	Organische Chemie
Prof. Dr. Roka	Physiologie u. physiologische Chemie
Prof. Dr. Rotter	Pathologie
Prof. Dr. phil. nat. Royen	Anorganische Chemie
Prof. Dr. de Rudder	Kinderheilkunde
Priv.-Doz. Dr. Schmith	Sozialhygiene
Prof. Dr. Schneider	Anatomie
Prof. Dr. Schwenzer	Geburtshilfe u. Frauenheilkunde
Prof. Dr. Starck	Anatomie
Prof. Dr. Thiel	Augenheilkunde
Prof. Dr. Ungeheuer	Chirurgie
Prof. Dr. rer. nat. Wacker	Therapeutische Biochemie
Priv.-Doz. Dr. Weber	Chirurgie und Urologie
Prof. Dr. Weisse	Kinderheilkunde
Prof. Dr. Westermann	Pharmakologie u. Toxikologie
Prof. Dr. Wezler	Physiologie
Priv.-Doz. Dr. Wiedemann	Physikalische Therapie
Prof. Dr. phil. Wieland	Organische Chemie
Prof. Dr. Zahn	Physiologische Chemie und Physiologie
Prof. Dr. Zimmermann	Allgemeine Pathologie und pathologische Anatomie
Prof. Dr. Zutt	Psychiatrie und Neurologie

Marburg a.d.Lahn

Prof. Dr. Dimroth
Prof. Dr. Niessing
Prof. Dr. Petry
Prof. Dr. Prison
Prof. Dr. Seidel
Prof. Dr. Walcher
Priv.-Doz. Dr. Wendt
Prof. Dr. Vogt

Anorganische Chemie
Anatomie
Anatomie
Botanik
Zoologie
Physik
Diätenlehre u. Anthropologie
Physik

Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, daß ich die der Medizinischen Fakultät Frankfurt/Main zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel

Zur Frage der Strahlenempfindlichkeit
böartiger Tumoren bei Einwirkung des
Nebennierenrinden-Hypophysen-Systems

in der Universitätsklinik für Strahlentherapie und Nuklearmedizin Frankfurt/Main unter Leitung von Herrn Professor Dr. med. Trübestein ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keiner in- und ausländischen Medizinischen Fakultät ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht und noch die vorliegende Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Schloßborn, 10. August 1965

Handwritten signature

